

Varfarin Toksisitesi ve Amiodaron Tedavisi ile İlişkili İki Alveoler Hemoraji Sendromu Olgusu

Two Cases of Diffuse Alveolar Hemorrhage Syndrome Associated with Warfarin Toxicity and Amiodarone Therapy

M. Sezai TAŞBAKAN¹, Özer ÖZDEMİR¹, B. Serhat YILDIZ², Filiz ÖZERKAN², Feza BACAĞOĞLU¹

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, University of Ege, Izmir, Turkey

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
Department of Cardiology, Faculty of Medicine, University of Ege, Izmir, Turkey

ÖZET

Difüz alveoler hemoraji sendromu (DAHS), alveol boşlukları içine yaygın kanama ile karakterize, mortalitesi yüksek heterojen hastalıklar grubudur. Etiyolojisinde; immün ve hemostatik bozukluklar, infeksiyonlar, toksik ajanlar, ilaçlar, maligniteler ve üremi yer almaktadır. Antikoagülan olarak kullanılan varfarin ve aritmi tedavisi için kullanılan amiodaron DAHS'a neden olabilmektedir. Varfarin ve amiodaron kullanımına bağlı DAHS olguları literatürde bildirilmiştir. Buna karşın, bu iki ilacın birlikte kullanımına bağlı DAHS olgusu bildirilmemiştir. Bu yazıda, varfarin toksisitesi ve amiodaron tedavisi ile ilişkili iki DAHS olgusu, literatür ışığında tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Difüz alveoler hemoraji sendromu, Varfarin, Amiodaron.

Geliş Tarihi: 21/07/2009 • Kabul Ediliş Tarihi: 02/03/2010

ABSTRACT

Diffuse alveolar hemorrhage syndrome (DAHS) is a heterogeneous group of diseases characterized by diffuse bleeding into the alveolar space and high mortality. Immune and hemostatic disorders, infections, toxic agents, drugs, malignancies, and uremia have been cited in the etiology of DAHS. Warfarin, used as an anticoagulant, and amiodarone, used for the treatment of arrhythmia, can both cause DAHS. DAHS cases due to the use of warfarin and amiodarone have been reported in the literature; however, there has been no previous report of a DAHS case due to the combined use of these two drugs. In this article, two cases of DAHS associated with warfarin toxicity and amiodarone therapy are discussed in light of the related literature.

Key Words: Diffuse alveolar hemorrhage syndrome, Warfarin, Amiodarone.

Received: 21/07/2009 • Accepted: 02/03/2010



GİRİŞ

Difüz alveoler hemoraji sendromu (DAHS); alveol septalarındaki harabiyete nadiren de arteriyol ve venüllerin hasarına bağlı olarak gelişen, alveol boşlukları içine yaygın kanama ile karakterize, sıklıkla yaşamı tehdit eden, mortalitesi yüksek heterojen hastalık grubudur. Birçok immün ve immün olmayan hastalığa bağlı gelişebilir. Etiyolojisinde; sistemik vaskülitler, Good pasture sendromu, bağ dokusu hastalıkları ve pulmo-renal sendromlar gibi immün nedenlerin yanı sıra, infeksiyonlar, hemostatik bozukluklar, bazı toksik ajanlar, ilaçlar, maligniteler ve üremi gibi immün olmayan nedenler yer almaktadır (1-3). DAHS üç farklı tablo ile ortaya çıkabilir; alveoler septalarda nötrofilik infiltrasyonla seyreden “pulmoner kapillerit”, septalarda hasarlanma veya inflamasyonun bulunmadığı “ılımlı pulmoner hemoraji” ve akut solunum sıkıntısı sendromuna bağlı “difüz alveoler hasar”. Olguların yaklaşık %50’si, mekanik ventilasyon gerektiren akut solunum yetmezliği tablosu ile başvurmaktadır. Mortalite; etyolojiye göre değişmekle birlikte, %25-50 oranında bildirilmektedir (5-8). İlimli pulmoner hemorajiye, varfarin toksisitesi gibi koagülasyon bozukluklarının ve aritmi tedavisi için amiodaron kullanımının neden olabileceği gösterilmiştir (9).

Varfarin; pıhtılaşma faktörlerinden II, VII, IX ve X’u inhibe ettiği için, arteriyel ve venöz tromboembolik olayların önlenmesinde yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. Diğer antikoagülanlarda olduğu gibi, hemoraji riskini artırmaktadır. Varfarin kullanımına bağlı DAHS gelişimi, oldukça nadir görülen bir komplikasyondur ve genellikle intihar amaçlı ya da yanlışlıkla yüksek doz alınımına bağlı ortaya çıkmaktadır (10). Amiodaron ise, öncelikle hayatı tehdit eden ventriküler aritmilerin tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak son yıllarda atriyal aritmilerin de tedavisinde kullanılmaya başlanması, amiodaronu en sık kullanılan antiaritmikler arasına sokmuştur. Amiodaronun yan etkileri birçok organ ve sistemde görülmekle birlikte, pulmoner toksisite en ciddi komplikasyonlardan biridir ve %10-17 oranlarında saptanmaktadır (11). Amiodarona bağlı pulmoner toksisiteden iki ayrı mekanizma sorumlu tutulmaktadır. Birincisi lipozomal fosfolipazın inhibisyonu sonucu hücresel fos-

folipid birikmesi ile oluşan direkt hücresel hasar, ikincisi CD₈ T lenfositlerinin aracı olduğu indirekt immünolojik mekanizmadır. Pulmoner toksisitenin en sık görülen formu, interstisyel pnömonitistir (12). DAHS ise, amiodaronun nadir komplikasyonlarından biridir.

Literatürde; varfarin ve amiodaron kullanımına bağlı DAHS olguları bildirilmekle beraber, bu iki ilacın birlikte kullanımına bağlı DAHS olgusu bulunmamaktadır (10,13-15). Bu yazıda, varfarin toksisitesi ve amiodaron kullanımının birlikte olduğu iki olguda gelişen DAHS, literatür eşliğinde tartışılmıştır.

OLGU SUNUMLARI

Olgu 1

Yakınmalar: Nefes darlığı ve çarpıntı.

Öykü: Seksen yaşındaki olgu bu yakınmalarıyla 19 gün önce kardiyoloji kliniğine yatırılmış. İki yıl önce koroner arter by-pass cerrahisi ve aort kapak replasmanı yapılan olgu iki yıldır varfarin kullanmaktaymış. Son bir yılda iki kez, hızlı ventrikül yanıtı atriyal fibrilasyon nedeniyle amiodaron infüzyonu uygulanan olguya dört aydır da 400 mg/gün oral idame tedavisi verilmiş. Kardiyoloji kliniğinde yapılan ekokardiyografisinde ejeksiyon fraksiyonları normal olarak değerlendirilen olguya, akciğer grafisinde giderek artan infiltrasyonlar nedeniyle toraks yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografisi çekilmiş ve bilateral yaygın mozaik perfüzyon ile peribronşiyal kalınlaşmalar izlenmiş. Altı gün sonra hipoksemisi artan olguya pulmoner tromboemboli ön tanısıyla çekilen toraks anjiyo bilgisayarlı tomografisinde, emboli bulgusu saptanmamış. Hipoksemik solunum yetmezliğine giren ve mekanik ventilasyon desteği öngörülen olgu, kliniğimiz yoğun bakım ünitesi-ne nakledildi.

Fizik muayene: Dispneik ve siyanotik olan olgunun akciğer oskültasyonunda bilateral yaygın ince raller duyuldu. Kan basıncı 143/53 mmHg, aksiller ateş 36.3°C, kardiyak nabız 91/dakika ve solunum sayısı 34/dakika olarak saptandı.

Laboratuvar: Akciğer grafisinde; kardiyotorasik indeksin arttığı, bilateral tüm akciğer zonlarında yaygın yamalı infiltrasyonların olduğu gözlemlendi (Resim 1). Kan biyokimyasal analizlerinde;



Resim 1. Olgu 1'in başvuru akciğer grafisi.

PZ 45 saniye (10.9-14.7), internasyonal normalize edilmiş oran (INR) 3.8 (0.9-1.2), APTZ 48 saniye (22.5-31.3), lökosit $19.580/\text{mm}^3$ (4500-11.000) (nötrofil $17.830/\text{mm}^3$), hemoglobin 8.9 g/dL (12.0-15.6), hematokrit %29.0 (35.9-44.6), C-reaktif protein (CRP) 34.4 mg/dL (< 0.5) ve prokalsitonin 0.84 ng/mL (< 0.05) olarak bulundu.

Tedavi ve klinik gidiş: Maksimum oksijen inhalasyonu altında arter kan gazı (AKG) analizinde; pH= 7.51, PaO₂= 58.0 mmHg, PaCO₂= 34.6 mmHg, SaO₂= %92.2 ve PaO₂/FiO₂= 145 saptanan olgu entübe edilerek invaziv mekanik ventilasyon (İMV) desteğine alındı. Olguya; pnömoni ve alveoler hemoraji ön tanıları ile ampirik olarak piperasilin-tazobaktam antibiyoterapisi ve 250 mg metilprednizolon başlandı, almakta olduğu varfarin ve amiodaron tedavisi kesildi. Ardından fiberoptik bronkoskopi yapılarak, orta lobdan bronkoalveoler lavaj (BAL) materyali elde edildi. Alınan materyalin makroskopik olarak hemorajik olması nedeniyle, sistemik kortikosteroid tedavisi metilprednizolon 1 g/gün (dört eşit bölünmüş dozda) olarak düzenlendi. BAL materyalinin; patolojik incelemesinde hemosiderin yüklü alveoler makrofajlar gözlenirken, mikrobiyolojik incelemesinde herhangi bir etken izole edilmedi (Resim 2). Koagülasyon parametrelerindeki bozukluklar, K vitamini (iki ampul) ve taze donmuş plazma (iki ünite) uygulamalarıyla düzeltildi. Yoğun bakım izleminin üçüncü günü; akciğer grafisinde yamalı infiltrasyonlarda gerileme ve AKG analizinde pH=

7.54 PaO₂= 61 mmHg, PaCO₂= 34 mmHg, SaO₂= %94 ve PaO₂/FiO₂= 244 saptanarak ekstübe edildi. Kortikosteroid tedavisine 80 mg/gün dozda devam edildi, yedinci gününde ise, servis izlemine alındı. Servis izleminde CRP ve prokalsitonin değerleri geriledi. Tedavi öncesi alveoler hemoraji etyolojisi açısından istenilen tetkiklerinde; tiroid fonksiyon testleri ve kompleman düzeyleri normal bulundu, antinükleer antikor negatif, C-anti-nötrofil sitoplazmik antikor negatif ve anti-Ds negatif olarak saptandı. Kontrol akciğer grafisinde düzelme olduğu belirlendi (Resim 3).

Olgu 2

Yakınmalar: Hırıltılı solunum, gözlerde karmara sonrası düşme ve ağızdan yaklaşık bir su bardağı kan gelmesi.

Öykü: Yetmiş üç yaşında kadın olgu bu yakınmalarıyla acil servise başvurmuş. Hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve diyabet tanıları ile izlenen olgu, atriyal fibrilasyon nedeniyle dört yıldır varfarin ve iki yıldır da 200 mg/gün amiodaron kullanmaktaymış.

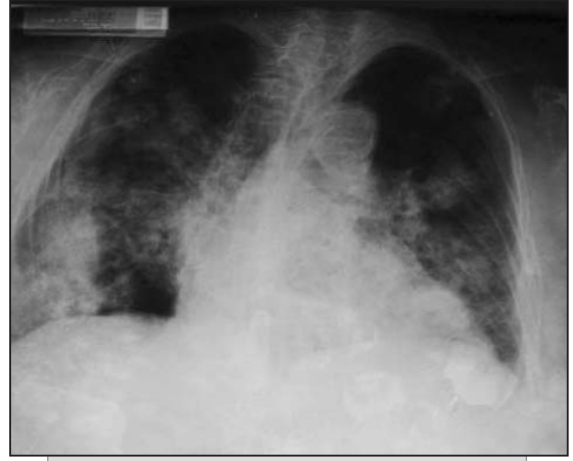
Fizik muayene: Olgunun acil serviste yapılan ilk değerlendirmesinde; kan basıncı= 140/70 mmHg, aksiller ateş= 36.6°C, kardiyak nabız= 136/dakika-aritmik ve solunum sayısı= 33/dakika, cildinde yaygın ekimotik lezyonlar ile akciğer oskültasyonunda bilateral yaygın ronküsler ve alt zonlarda ince raller saptandı.

Laboratuvar: Akciğer grafisinde; kardiyotoraksik indeksin arttığı, bilateral orta ve alt zonlarda yamalı infiltrasyonların bulunduğu gözlemlendi (Resim 4). Kan biyokimyasal analizlerinde; PZ süresiz (10.9-14.7), INR süresiz (0.9-1.2), APTZ süresiz (22.5-31.3), lökosit= $9340/\text{mm}^3$ (4500-11.000) (nötrofil= $8250/\text{mm}^3$), hemoglobin= 8.0 g/dL (12.0-15.6), hematokrit= %28.0 (35.9-44.6), CRP= 22.8 mg/dL (< 0.5) ve prokalsitonin= 0.11 ng/mL (< 0.05) bulundu.

Tedavi ve klinik gidiş: Nazal kanülle oksijen inhalasyonu altında alınan AKG analizinde; pH= 7.53, PaO₂= 47.0 mmHg, PaCO₂= 32.0 mmHg, SaO₂= %87.0 ve PaO₂/FiO₂= 127 saptanan olgu, kliniğimiz yoğun bakım ünitesine nakledildi. Varfarin ve amiodaron tedavisi kesilerek, K vitamini (toplam yedi ampul), taze donmuş plazma (toplam dokuz ünite), eritrosit süspansiyonu (iki



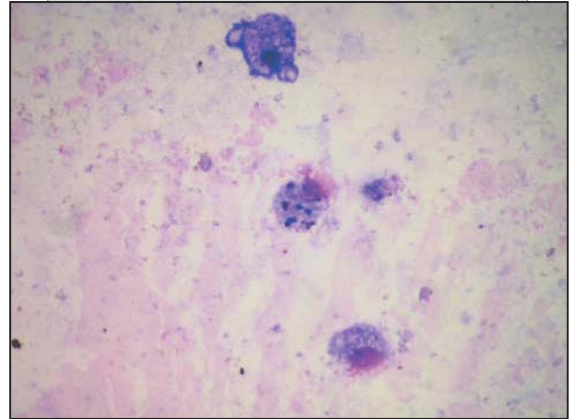
Resim 2. Olgu 1'in BAL sıvısı incelemesinde hemosiderin yüklü makrofajların görünümü.



Resim 4. Olgu 2'nin başvuru akciğer grafisi.



Resim 3. Olgu 1'in yedinci gün akciğer grafisi.



Resim 5. Olgu 2'nin BAL sıvısı incelemesinde hemosiderin yüklü makrofajların görünümü.

ünite) verildi. Akciğer infeksiyonu ekarte edilemediği için ampirik olarak moksifloksasin 400 mg/gün ve alveoler hemorajiyi düşündüren bulguları olması nedeniyle 250 mg/gün metilprednizolon tedavisi başlandı. İzlemede hipoksemisi derinleşen olgu entübe edilerek İMV desteğine alındı. Yapılan fiberoptik bronkoskopide; BAL materyalinin makroskobik olarak alveoler hemorajji ile

uyumlu olması üzerine, sistemik kortikosteroid tedavisi metilprednizolon 1 g/gün (dört eşit bölünmüş dozda) olarak düzenlendi. BAL materyalinin; patolojik incelemesinde hemosiderin yüklü alveoler makrofajlar gözlenirken, mikrobiyolojik incelemesinde herhangi bir etken izole edilmedi (Resim 5). Üçüncü günden sonra metilprednizolon dozu 1 mg/kg/gün olarak azaltıldı. Mekanik ventilasyon izleminin dördüncü günü *Acinetobacter baumannii*'nin etken olduğu ventilatörle ilişkili pnömoni tanısı konularak, antibiyotik tedavisi sefooperazon-sulbaktam ve netilmisin ola-

Tablo 1. Olguların YBÜ'ye geliş ve YBÜ'den çıkış laboratuvar parametreleri

	Olgu 1 YBÜ'ye geliş	Olgu 1 YBÜ'den çıkış	Olgu 2 YBÜ'ye geliş	Olgu 2 YBÜ'den çıkış
Hemoglobin (g/dL)	8.9	10.7	8.0	10.6
Hematokrit (%)	29.0	33	28.0	34.8
PZ (saniye)	45	19.8	Süresiz	21.4
İnternasyonal normalize edilmiş oran	3.8	1.61	Süresiz	1.74
APTZ (saniye)	48	27.7	Süresiz	24.8
PaO ₂ /FiO ₂	145	421	127	243
C-reaktif protein (mg/dL)	34.4	1.26	22.8	4.64

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi.



Resim 6. Olgu 2'nin 15. gün akciğer grafisi.

rak değiştirildi. İzleminin sekizinci gününde; radyolojik bulguları gerileyen ve AKG analizinde pH 7.56, PaO₂ 53 mmHg, PaCO₂ 31 mmHg, SaO₂ %91.8 ve PaO₂/FiO₂ 212 saptanan olgu ekstübe edildi. Etiyolojiyi aydınlatmak için, tedavi öncesi istenen tiroid fonksiyon testleri, kompleman ve otoantikör düzeylerinde anormallik saptanmadı. Oksijen ihtiyacı azalan ve genel durumu iyileşen olgu, dokuzuncu gün servis izlemine alındı. Servis izlemi sırasında 15. günde çekilen akciğer grafisinde belirgin düzelme olduğu saptandı (Resim 6).

TARTIŞMA

DAHS; akciğer parankiminin mikrovasküler yapısından kaynaklanan yaygın kanama ile karakterize olup, en sık başvuru bulguları hemoptizi, anemi ve akciğer grafisinde yaygın alveoler konsolidasyondur. Bu tabloya yol açabilecek immün olmayan nedenler arasında, ilaçlar ve hemostatik bozukluklar önemli yer tutmaktadır. Bizim olgularımızda da, antiaritmik olarak amiodaron ve anti-koagülan olarak varfarinin birlikte kullanım öyküsü bulunmaktadır.

Atriyal fibrilasyonu olan bazı olgularda, varfarin ve amiodaron birlikte kullanılmaktadır. Bu iki ilaç arasında, iyi tanımlanmış bir farmakodinamik etkileşim vardır. Amiodaronun, varfarinin eliminasyonunu yavaşlattığı ve bu nedenle anti-koagülan etkisini artırdığı gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada; amiodaron tedavisi eklenmesinin, INR takibine göre varfarin dozunu %25-40 oranında azaltmayı gerektirdiği gösterilmiş ve bu iki ilacın etkileşiminden dolayı DAHS gelişmesinin, tek başına amiodaron kullanımından daha sık olabileceği ileri sürülmüştür (16). İlk olgumuz iki yıldır varfarin kullanırken son dört aydır tedavisine 400 mg/gün amiodaron eklenmiş, ikinci olgumuz ise dört yıldır kullandığı varfarine ek olarak iki yıldır da 200 mg/gün amiodaron kullanmaktaydı. İki olguda kliniğimize başvuru anında INR değerleri sırasıyla 3.8 ve süresiz olarak saptanmıştı.

DAHS tanısı için, spesifik klinik ve laboratuvar bulgusu yoktur. Anamnez yanı sıra, rutin kan tet-

kikleri ve otoimmün belirteçler, DAHS etyolojisini aydınlatmada yardımcı olabilmektedir. On bir DAHS olgusunun değerlendirildiği bir çalışmada, tüm olgularda hemoptizi, anemi ve radyolojik olarak yaygın alveoler ya da interstisyel infiltrasyon saptanmıştır (17). Olgularımızın her ikisinde de anemi ve akciğer grafilerinde bilateral alveoler infiltrasyonlar izlenirken, hemoptizi sadece bir olgumuzda saptanmıştır. Otoimmün belirteçler ise, her iki olgumuzda da normal bulunmuştur.

DAHS kesin tanısı için, doku biyopsisi alınması gereklidir. Ancak ciddi solunum yetmezliği olan bu olgularda, bronkoskopik biyopsinin alınması güvenli olmamaktadır. Bu nedenle; BAL sıvısının hemorajik görünümde olması ve patolojik incelemede hemosiderin yüklü alveoler makrofajların yüksek konsantrasyonda saptanması, DAHS tanısını düşündürülen güçlü kanıtlar olarak kabul edilmektedir. Bizim olgularımızın her ikisine de İMV tedavisi altındayken fiberoptik bronkoskopi yapılmış, alınan BAL materyallerinde DAHS ile uyumlu olarak değerlendirilen hemosiderin yüklü alveoler makrofajlar görülmüştür.

DAHS, solunum yetmezliği ilerlemeden önce tanı konulması ve erkenden tedavi edilmesi gereken, ciddi bir tablodur. Tedavisinde; altta yatan nedene bakılmaksızın, üç-beş gün, intravenöz yüksek doz (250 mg-1 g/gün) sistemik kortikosteroid verilmektedir. Ciddi solunum yetmezliği nedeniyle, olguların yaklaşık %50'sinde mekanik ventilasyon tedavisi gerekmekte ve mortalite oranları %25-50 olarak bildirilmektedir (5-8). Bizim olgularımızın her ikisi de, İMV tedavisi gerektirecek ciddi solunum yetmezliği ile başvurmuştur. Her iki olguda; metilprednizolon, üç gün, 1 g/gün kullanılmış, ardından 1 mg/kg/gün dozu ile kortikosteroid tedavisine devam edilmiştir. Ayrıca DAHS etyolojisinden sorumlu tutulan varfarin ve amiodaron tedavileri sonlandırılıp, koagülasyon bozukluğu K vitamini ve TDP uygulamaları ile düzeltilmiştir. Uygulanan tedaviler ile her iki olguda da klinik ve radyolojik düzelleme sağlanarak, İMV tedavileri sonlandırılmış ve hastalar sırasıyla yedinci ve dokuzuncu günlerde yoğun bakım izleminden çıkarılmışlardır.

Varfarin ve amiodaronu birlikte kullanan; anemi, solunum yetmezliği ve akciğer grafisinde bilateral alveoler infiltrasyonları olan olgularımızda,

BAL sıvısının makroskobik ve mikroskobik özelliklerine dayanarak DAHS tanısı konulmuştur. Her iki olguda da, otoimmün belirteçlerin normal olması, enfeksiyonun ekarte edilmesi ve başlangıçta saptanan yüksek INR değerleri göz önüne alınarak, bu ilaçlar DAHS gelişiminden sorumlu tutulmuştur. Varfarin ve amiodaronun her ikisinin de ayrı ayrı DAHS yapabilme potansiyeli olsa da, öncelikle amiodaronun varfarinin eliminasyonunu yavaşlatmasına bağlı olarak gelişen INR uzamasının, alveoler hemorajiden sorumlu olduğu düşünülmüştür.

Sonuç olarak; altta yatan kardiyak patolojiler nedeniyle varfarin ve amiodaronu birlikte kullanılan olgularda, anemi, solunum yetmezliği, akciğer grafisinde bilateral alveoler infiltrasyon ve koagülasyon parametrelerindeki bozukluk, dikkatle değerlendirilmeli ve DAHS gelişimi akla getirilmelidir. Ayrıca, bu iki ilacı beraber kullanan olgularda, koagülasyon parametreleri daha yakından izlenmeli, daha düşük varfarin dozlarının yeterli olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Primack SL, Miller RR, Müller NL. Diffuse pulmonary hemorrhage: Clinical, pathologic, and imaging features. *Am J Respir Dis* 1995;164:295-300.
2. Cordier JF. Alveolar hemorrhage. In: Grassi C (ed). *Pulmonary diseases*. London: McGraw-Hill, 1999:253-7.
3. Lynch PJ, Leatherman JM. Alveolar hemorrhage syndromes in Fishman's pulmonary diseases and disorders. 3rd ed. New York: McGraw Hill, 1998:1357-75.
4. Albelda SM, Gafter WB, Ebsstein DM, Miller WT. Diffuse pulmonary hemorrhage: A review and classification. *Radiology* 1985;154:289-97.
5. Leatherman JW, Davies SF, Hoidal JR. Alveolar hemorrhage syndromes: Diffuse microvascular lung hemorrhage in immune and idiopathic disorders. *Medicine* 1984;63:343-61.
6. Specks U. Diffuse alveolar hemorrhage syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:12-7.
7. Papis SA, Manali ED, Kalomenidis I, Kapotsis GE, Karakatsani A, Roussos C. Bench-to bedside review: Pulmonary-renal syndromes-an update for the intensivist. *Crit Care* 2007;11:213.
8. Gren RJ, Ruoss SJ, Kraft SA, Duncan SR, Berry GJ, Raffin TA. Pulmonary capillaritis and alveolar hemorrhage: Update on diagnosis and management. *Chest* 1996;110:1305-16.
9. Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. In: Schwarz MI, King TE (eds). *Interstitial Lung Disease*. 3rd ed. Hamilton, ON: BC Decker, 1998:535-58.

10. Barnett VT, Bergmann F, Humphrey H, Chediak J. Diffuse alveolar hemorrhage secondary to superwarfarin ingestion. *Chest* 1992;102:1005-12.
11. Brinker A, Johnston M. Acute pulmonary injury in association with amiodarone. *Chest* 2004;125:1591-2.
12. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: Meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. *Lancet* 1997;350:1417-24.
13. Nural MS, Baydın A, Karataş AD, Elmalı M. Yüksek doz warfarin kullanımı sonucu gelişen yaygın alveoler hemoraji. *Toraks Dergisi* 2006;7:68-71.
14. Erdogan D, Kocaman O, Oflaz H, Goren T. Alveolar hemorrhage associated with warfarin therapy: A case report and literature review. *Int J Cardiovasc Imaging* 2004;20:155-9.
15. Iskandar SB, Abi-Saleh B, Keith RL, Byrd RP, Roy TM. Amiodarone-induced alveolar hemorrhage. *South Med J* 2006;99:383-7.
16. Sanoski CA, Bauman JL. Clinical observations with the amiodarone/warfarin interaction: Dosing relationships with long-term therapy. *Chest* 2002;121:19-23.
17. Oymak FS, Tokgoz B, Akgun H ve ark. Alveoler hemorajik sendromlar-klinik, patolojik ve radyolojik özellikler: onbir olgu analizi. *Toraks Dergisi* 2002;3:52-8.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. M. Sezai TAŞBAKAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Bornova, İzmir-Türkiye

E-posta: sezai72000@yahoo.com

